



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Endometriosis Update 2016

Imesch, Patrick ; Fink, Daniel

Abstract: Endometriosis is a common gynecologic benign disease, affecting 6–10% of women of reproductive age. The disease is often associated with dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain and infertility. The exact mechanism of the pathogenesis of endometriosis has not yet been fully elucidated, therefore, current medical therapeutic options are more symptom-oriented than causal. The aim of the present work is to summarize the current diagnostic and therapeutic options.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002295>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-132788>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Imesch, Patrick; Fink, Daniel (2016). Endometriosis Update 2016. *Praxis*, 105(5):253-257.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002295>

Mini-Review PRAXIS

UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Gynäkologie
Patrick Imesch, Daniel Fink

Endometriose Update 2016

Endometriosis Update 2016

Korrespondenz:

PD Dr. med. Patrick Imesch

Klinik für Gynäkologie

UniversitätsSpital Zürich

Frauenklinikstrasse 10

CH-8091 Zürich, Schweiz

Tel: +41 44 255 11 11

Fax: +41 44 255 45 53

E-mail: patrick.imesch@usz.ch

Zusammenfassung:

Endometriose ist eine häufige, benigne Erkrankung der Frau in der reproduktiven Phase. Sie manifestiert sich zumeist mit schwerer Dysmenorrhoe, chronischen Unterbauchschmerzen und Dyspareunie ist aber häufig auch mit Sterilität assoziiert. Die genaue Pathogenese ist bis heute nicht restlos geklärt, so dass therapeutisch derzeit eher symptomorientiert als kausal behandelt wird. Der folgende Artikel soll eine Übersicht über die derzeitige Diagnose- und Behandlungsmethoden dieser rätselhaften Erkrankung geben.

Endometriosis is a common gynecologic, benign disease, affecting 6-10% of reproductive aged women. The disease is often associated with dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain and infertility. The exact mechanism of the pathogenesis of endometriosis has not yet been fully elucidated, therefore, current medical therapeutic options are more symptom-oriented than causal. Aim of the present work is to summarize the current diagnostic and therapeutic options.

Résumé:

L'endométriose est une maladie fréquente et bénigne de la femme en phase reproductive. Le plus souvent elle se manifeste par des dysménorrhées fortes, des douleurs chroniques du bas ventre est une dyspareunie, mais souvent elle est aussi associée avec la stérilité. Jusqu'à ce jour, la pathogenèse précise n'est pas claire, ce qui veut dire qu'actuellement on traite plutôt les symptômes que la cause. L'article suivant est une vue d'ensemble des méthodes diagnostiques et les traitements actuels de cette maladie mystérieuse.

Schlüsselwörter:

Endometriose, Endometriom, tief infiltrierende Endometriose, Chirurgie
Endometriosis, Endometrioma, Deep infiltrating endometriosis, Surgery

Einleitung:

Endometriose definiert sich durch das Vorhandensein von endometriumartigen Gewebe ausserhalb der normalen anatomischen Grenzen, d.h. ausserhalb des Cavum uteri. Die Prädilektionsstellen stellen das Peritoneum des Beckens, die Ovarien und das Septum rectovaginale dar, wobei Endometriose in praktisch allen anderen anatomischen Lokalisationen ebenfalls bereits beschrieben wurde (Tab. 1).

Sie ist eine relativ häufige Erkrankung, wobei ca. 6-10% der Frauen in ihrer reproduktiven Phase davon betroffen sind. In 50-60% der Frauen mit unklaren Bauchschmerzen und in bis zu 50% unklarer Sterilität findet sich ursächlich eine Endometriose.

Die Endometriose kann sich sehr unterschiedlich manifestieren, so dass deren Diagnostik häufig Probleme bereitet. In erster Linie ist Endometriose eine Schmerzerkrankung, es wird aber auch eine Assoziation mit Sterilität beobachtet, was demzufolge ganz unterschiedliche Therapiekonzepte zur Folge haben kann [1].

Pathogenese:

Bis heute ist die Pathogenese der Endometriose nicht restlos geklärt, was sich auch therapeutisch bemerkbar macht, indem die Erkrankung derzeit in erster Linie symptomorientiert und nicht kausal behandelt wird.

Die retrograde Menstruation von endometrialer Schleimhaut wird in den meisten Entstehungshypothesen aber als unabdingbare Grundvoraussetzung angesehen. Da aber nur der kleinste Teil der Frauen mit retrograder Menstruation eine Endometriose entwickelt, müssen noch andere Faktoren in der Pathogenese mitspielen, so dass die Entstehung der Endometriose derzeit als multifaktoriell betrachtet wird, nämlich aus einer Kombination aus hormonellen, immunologischen, anatomischen und (epi-)genetischen Faktoren.

Klinische Präsentation

Die Endometriose wird in der Literatur häufig als das Chamäleon der Gynäkologie bezeichnet, da sich die klinische Manifestation sehr unterschiedlich präsentieren kann. Als Kardinalsymptome werden gemeinhin Dysmenorrhoe, chronische Unterbauchschmerzen und Dyspareunie angegeben. Weitere Symptome können zudem Defäkationsbeschwerden, Dysurie und gastrointestinale Beschwerden mit Nausea und Blähungsgefühl darstellen Tab.: 2.

Die Schmerzen können sowohl intermittierend als auch kontinuierlich auftreten und einerseits dumpf dann aber auch scharf im Charakter sein. Normalerweise sind die Beschwerden über eine längere Zeit vorhanden. Die Symptome ähneln durchaus auch denen von anderen gynäkologischen und nicht-gynäkologischen Erkrankungen, wie beispielsweise PID, Myomen, entzündlichen Darmerkrankungen, interstitieller Zystitis, Adhäsionen usw. Bei dieser

heterogenen Klinik verwundert es kaum, dass im Schnitt 6-9 Jahre von den ersten Symptomen bis zur definitiven Diagnosestellung vergehen und dabei durchschnittlich 5 verschiedene Ärzte/Kliniken konsultiert werden. Anzumerken gilt, dass der Schweregrad der Endometriose nicht zwingend mit den beschriebenen Schmerzen korreliert.

Diagnose und klinische Einteilung:

Zur definitiven Diagnosesicherung ist derzeit in den meisten Fällen eine Laparoskopie mit Visualisierung und Biopsie verdächtiger Herde notwendig (Abb.:1). Die alleinige klinische Untersuchung erlaubt nur in seltenen Fällen eine Diagnose, zum Beispiel dann, wenn Endometrioseknoten in den Vaginalfornix einwachsen und von vaginal biopsiert werden können (Abb.:2). Die klinische Untersuchung kann zwar richtungsweisend sein, z.B. bei Palpation druckdolenter Knoten im Vaginalfornix und Septum rectovaginale oder einem insgesamt immobilen inneren Genitale, die Sensitivität und Spezifität ist aber klar eingeschränkt mit einer Genauigkeit von weniger als 50%.

Als wichtigste Bildgebung ist die transvaginale Sonographie zu nennen, welche insbesondere für die Diagnose von Endometriomen zuverlässig ist. Auch tief infiltrierende Endometrioseknoten, beispielsweise in den Darm oder die Blase, können durch den geübten Untersucher dargestellt werden. Wenig hilfreich ist die Sonographie allerdings in der Detektion von peritonealen Endometrioseherden. Bei Vd. a. eine tief infiltrierende Endometriose kann eine MRI nützlich sein. Die Bestimmung des Tumormarker CA 125 ist weder zur Diagnose noch Verlaufskontrolle bei Endometriose sinnvoll, obwohl er bei Endometriosepatientinnen regelmässig erhöht ist.

Die wichtigste und am häufigsten angewendete klinische Einteilung stellt das revidierte Scoring-System der American Society for Reproductive Medicine (rASRM) dar [2]. Auf Basis der Lokalisation, dem Erscheinungsbild, der Grösse und Tiefe der Läsionen sowie von Adhäsionen werden Punkte vergeben und die Endometriose anschliessend in vier Stadien unterteilt, wobei rASRM I die leichteste Form und rASRM IV dementsprechend die schwerste Form der Endometriose darstellt. Das Stagingssystem korreliert allerdings nicht mit der Intensität der Schmerzen und kann auch nicht genügend genau ein Therapieansprechen auf Schmerzen oder Sterilität voraussagen. Ein weiterer Nachteil ist, dass der rASRM Score den Befall von retroperitonealen Strukturen durch tief infiltrierende Herde nicht genügend berücksichtigt. Aus diesem Grund wurde 2005 ein weiteres Scoring System eingeführt, der sogenannte ENZIAN-Score [3]. In diesem System werden retroperitoneale Strukturen in drei Kompartimente unterteilt. Kompartiment A beinhaltet dabei das Septum rectovaginale und die Vagina, Kompartiment B die sacrouterinen Ligamente bis zur Beckenwand und Kompartiment C das Rektum und Sigma. Der Schweregrad der Ausbreitung im jeweiligen Kompartiment wird

in drei Graden angegeben (Grad 1, Invasion <1 cm; Grad 2, Invasion 1–3 cm, Grad 3, Invasion >3 cm). (FA = adenomyosis, FB = involvement of the bladder, FU = intrinsic involvement of the ureter, FI = bowel disease cranial to the rectosigmoid junction and FO (“other”)). Die Nomenklatur ist analog der TNM-Klassifikation bei malignen Tumoren, z.B. Enzian: A0–3 B0–3 C0–3 FA.

Therapie:

Frauen mit Endometriose sind meistens mit zwei Hauptproblemen konfrontiert, welche regelmässig in Kombination vorkommen. Zum einen ist dies der Schmerz zum anderen die Sterilität. Die Therapie muss deshalb individuell an die jeweilige Situation angepasst werden. Meistens sind langfristige Therapiepläne notwendig, welche normalerweise aus chirurgischen und medikamentösen Therapieoptionen bestehen.

Medikamentöse Therapie:

Häufig wird bei dysmenorrhoeischen Beschwerden zunächst eine empirische Therapie zur Schmerzkontrolle vorgenommen. Da in Studien erhöhte Prostaglandinkonzentrationen sowohl in den Endometrioseherden als auch der Peritonealflüssigkeit nachgewiesen werden konnte, werden gerne primär NSAIDs eingesetzt. Obwohl derzeit keine Studien vorhanden sind, die die Effektivität der NSAID zweifelsfrei belegen, ist der probatorische Einsatz bei primärer Dysmenorrhoe durchaus gerechtfertigt und in Guidelines auch als Option erwähnt [4].

Sehr häufig werden zudem kombinierte orale Kontrazeptive verschrieben. Randomisierte, kontrollierte Studien zeigen einen signifikanten Benefit in der Reduktion der Dysmenorrhoe unter Ovulationshemmern im direkten Vergleich zu Placebo. Zudem konnte gezeigt werden, dass Ovulationshemmer die Wahrscheinlichkeit eines Endometriomrezidivs nach chirurgischer Sanierung reduzieren können. Eine Heilung der Endometriose ist durch die Verabreichung von Ovulationshemmern allerdings nicht möglich. Die „Pille“ kann sowohl zyklisch wie auch kontinuierlich verabreicht werden. Ob die Verabreichung monophasischer Pillen im Langzeitzyklus allerdings wirklich effektiver ist als die zyklische Gabe, ist wissenschaftlich nicht abschliessend geklärt.

Lange galten GnRHa als der Goldstandard bei endometriose-assoziierten Schmerzen und werden auch heute noch in Studien typischerweise als Vergleichsmedikation eingesetzt. Um die bekannten Nebenwirkungen wie beispielsweise Hitzewallungen, Depressionen und Schlafstörungen zu minimieren, wird zusätzlich die Add-back-Therapie mit kontinuierlich-kombinierten, niedrig dosierten Oestrogen-Gestagen Präparaten oder Tibolon empfohlen. Eine gewisse Vorsicht ist bei sehr jungen Frauen und Adolescenten geboten, da diese Frauen

die maximale Knochendichte womöglich noch nicht erreicht haben. Die Therapiedauer von GnRHa bei Schmerzpatientinnen beträgt ohne add back-Therapie max. 6 Monate.

GnRHa haben nebst der Schmerzreduktion zusätzlich den Vorteil, dass sie als Vorbehandlung vor geplanten reproduktionsmedizinischen Techniken (IVF, ICSI) die Schwangerschaftsraten wesentlich verbessern können. Da GnRHa einen initialen Flare-up-Effekt aufweisen, sollte der Therapiebeginn optimalerweise postovulatorisch erfolgen. Wegen besseren Alternativen und relativ hohen Kosten werden GnRHa heute vorwiegend als second-line Behandlung nach Versagen der Ovulationshemmer und Gestagene eingesetzt. Als first-line Therapie werden sie nur noch in Ausnahmefällen bzw. vor reproduktionsmedizinischen Techniken verwendet.

Sehr häufig werden heutzutage Gestagene in der Therapie von endometriose-assoziierten Schmerzen eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus ist dabei aber letztendlich unklar und läuft sicherlich nicht nur über Progesteronrezeptoren. Ein grosser Vorteil der Gestagene können die unterschiedlichen Darreichungsformen darstellen. Denkbar sind dabei die orale Gabe, subdermale Implantate, Injektionen und intrauterine Spiralen, so dass für einen Grossteil der Patientinnen sicherlich ein adäquates Therapiemanagement gewählt werden kann. Gute Wirksamkeit und Verträglichkeit konnte für die tägliche Verabreichung von 2 mg Dienogest (Visanne®) bei Patientinnen mit Endometriose nachgewiesen werden. Bei gleicher Wirksamkeit im Vergleich mit GnRHa, zeigt Dienogest eine substanziell tiefere Inzidenz von Hot Flashes und eine nur minimale Beeinflussung der Knochendichte. Da keine signifikante glukokortikoide, mineralokortikoide und androgene Aktivität beobachtet wird und der Serumöstradiolwert nur moderat gesenkt wird, gewinnt Dienogest im direkten Vergleich mit GnRHa zunehmend an Bedeutung, insbesondere auch hinsichtlich einer geplanten Langzeitbehandlung.

In mehreren kleinen, randomisierten Studien konnte zudem eine statistisch signifikante Reduktion der Dysmenorrhoe auch durch den Einsatz einer levonorgestrelhaltigen Spirale (Mirena®) nachgewiesen werden. Der Nutzen der Mirenaspirale konnte dabei sowohl als first-line Therapie, wie auch zur postoperativen Rezidivprophylaxe gezeigt werden. Es gibt zudem auch Daten, die einen Nutzen bei tief infiltrierender Endometriose und Adenomyose beschreiben.

Bei Versagen anderer Therapieoptionen und derzeit nur im Off-label Gebrauch, werden gelegentlich Aromataseinhibitoren verschrieben. Die derzeitige Evidenz ist noch bescheiden, die Daten stammen meist aus nicht-randomisierten Studien und case-reports. Wenn Aromataseinhibitoren verabreicht werden, sollten sie in Kombination mit einem Ovulationshemmer oder einem Gestagen gegeben werden. Die Langzeitwirkung ist unbekannt und zeitlich ist die Gabe vorerst auf 6 Monate limitiert.

Chirurgische Therapie:

Sehr häufig wird im Laufe einer Endometriose-Erkrankung eine Operation notwendig. Normalerweise erfolgt die definitive Diagnose bereits mittels einer Laparoskopie. Die Indikation zur laparoskopischen Abklärung ist ausser zu diagnostischen Zwecken aber auch in folgenden Situationen gegeben:

- Bei fortbestehenden Schmerzen unter medikamentöser Therapie
- Bei objektivierbarem progredienten Befund (z.B.: Knoten im Septum rektovaginale, Endometriom)
- Bei durch Endometriose bedingten Organveränderungen (cave: Harnleiterstenose)
- Bei unklarem Ovarialbefund und noch nicht histologisch verifizierter Diagnose einer Endometriose

Trifft man im Rahmen von diagnostischen Eingriffen unerwartet auf eine schwere, tief infiltrierende Endometriose, empfiehlt sich der Abbruch der Operation und die Planung einer zweizeitigen, definitiven Sanierung der Endometriose. Die Patientinnen können in diesen Fällen optimaler auf die Operation vorbereitet werden und sicherlich adäquater über allfällige Ausweitungen des Eingriffes aufgeklärt werden. Idealerweise werden schwere Endometriosefälle in einem spezialisierten Zentrum, durch ein multidisziplinäres Team operiert. Präoperativ sonographisch darstellbare sogenannte „Kissing ovaries“ liefern in vielen Fällen Hinweise für eine gleichzeitig bestehende, tief infiltrierende Endometriose und sollten in der Planung von Eingriffen berücksichtigt werden.

Die laparoskopische Sanierung einer milden bis moderaten Endometriose kann Schmerzen reduzieren und verbessert gemäss randomisierten Studien die spontane Schwangerschaftsrate. Ob die peritonealen Endometrioseherde abladiert oder exzidiert werden, scheint auf den Outcome keinen wesentlichen Einfluss zu haben. Eine zusätzliche uterosakrale Nervablation (LUNA) bringt keine Vorteile hinsichtlich der Kontrolle von endometriose-assoziierten Schmerzen.

Endometriome (ovarielle Endometriosezysten) treten bei Endometriosepatientinnen sehr häufig auf. Im Regelfall sollten Endometriome vollständig exzidiert und nicht nur drainiert werden. Die Rezidivrate ist nach vollständiger Exzision denn auch deutlich geringer, zudem steigt trotz vermeintlich grösserer Reduktion der ovariellen Reserve die spontane Schwangerschaftsrate an, im Vergleich zur alleinigen Ablation. Das Eröffnen und Spülen des Zystenbalges eines Endometrioms als alleinige chirurgische Maßnahme ist nicht zu empfehlen, die Rezidivrate innerhalb von sechs Monaten liegt in diesen Fällen bei 80%.

Unklarer ist die Situation des Nutzens der chirurgischen Sanierung von Endometriomen vor geplanten reproduktionsmedizinischen Massnahmen. Die chirurgische Sanierung scheint in diesen Fällen keinen signifikanten Benefit auf die klinische Schwangerschaftsrate zu haben. Die Aspiration des Zysteninhaltes kann die ovarielle Antwort im Vergleich zum expektativen Management aber verbessern. Es finden sich aber keine Unterschiede in der klinischen Schwangerschaftsrate ob man nun zystektomiert oder den Zysteninhalt aspiriert. Insgesamt lässt sich sagen, dass die chirurgische Sanierung von Endometriomen sicherlich bei Symptomen empfohlen werden sollte. Bei kleinen Endometriomen, ohne Beschwerden und geplantem IVF ist die vorgängige Sanierung hingegen nicht Pflicht.

Chirurgisch sehr anspruchsvoll ist die tief infiltrierende Endometriose (Abb.:3). Die operative Sanierung vermag die Schmerzen bei Frauen mit tief infiltrierender Endometriose in vielen Fällen deutlich zu reduzieren, mit klarem Zugewinn an Lebensqualität für die betroffenen Patientinnen. Gleichwohl gilt es die substantiellen intra- und postoperativen Komplikationsraten zu beachten.

Ob die chirurgische Sanierung der tief infiltrierenden Endometriose eine allfällige Sterilität ebenfalls verbessern kann, ist hingegen unklar. Ein möglicher positiver Effekt scheint insgesamt eher marginal zu sein. Die Operation sollte aber bei Frauen mit starken Schmerzen (VAS >7) und dadurch deutlicher Einbusse an Lebensqualität, bei Zeichen der Darmobstruktion und bei Frauen mit nicht erfolgreichem IVF und bestehender tief infiltrierender Endometriose ins Auge gefasst werden. Keine zwingende Operationsindikation stellen Fälle dar, bei denen bei asymptomatischen Patientinnen eine tief infiltrierende Endometriose als Zufallsbefund entdeckt wurde. Bei asymptomatischen Sterilitätspatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose scheinen reproduktionsmedizinische Massnahmen die bessere Option zu sein. Regelmässig findet man infiltrierende Endometrioseknoten am Darm. Ein möglicher Algorithmus in der Operationsplanung bei Darmendometriose ist in Abb.: 3 aufgezeigt.

Key messages:

- Endometriose ist eine herausfordernde Erkrankung für die Patientin wie für die behandelnden Ärzte.
- Kombinationen aus chirurgischen und medikamentösen Therapieoptionen sind am aussichtsreichsten.
- Ein langfristiger Therapieplan unter Berücksichtigung der jeweiligen Lebenssituation der Frauen (Schmerzen, Kinderwunsch) ist erforderlich.
- Schwere Endometriosefälle werden idealerweise in spezialisierten, interdisziplinär arbeitenden Zentren betreut.

Lernfragen:

Eine 28-jährige Frau klagt über rezidivierend Unterbauchschmerzen mit deutlicher Dysmenorrhoe und Dyspareunie. Sie denken aufgrund der Anamnese an eine Endometriose. Welche der folgenden Massnahmen kann die Verdachtsdiagnose einer Endometriose sichern.

- A: Tumormarker CA 125
- B: Spekularuntersuchung
- C: Bimanuelle Untersuchung am ersten Tag der Menstruation
- D: Vaginalsonographie
- E: Diagnostische Laparoskopie mit ggf. Biopsieentnahme

Antwort: E

Welche der folgenden Aussagen zur Endometriose trifft nicht zu?

- A: Ist eine obligate Präkanzerose
- B: Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen ersten Symptomen und der definitiven Diagnosestellung beträgt 6-9 Jahre.
- C: Familiäre Häufung
- D: Die Endometriose ist eine östrogenabhängige Erkrankung
- E: Klinisch manifestiert sich die Endometriose häufig mit Dysmenorrhoe, Dyspareunie und beeinträchtigter Fertilität.

Antwort: A

Referenzen:

1. Giudice LC: Clinical practice. Endometriosis. N Engl J Med. 2010; 362(25):2389-98. Review
2. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril.1997;67:817–21.
3. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis].

Zentralbl Gynakol. 2005;127:275–81.

4. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al.; ESHRE guideline: management of women with endometriosis.

Hum Reprod. 2014 29(3):400-12.

Abbildungen/Tabellen:

Tab.: 1 Prädisloktionsstellen der Endometriose und ihre prozentuale Verteilung

Douglas	50%
Lig. sacrouterinum	50%
Blasendach	25%
Ovar	40%
Uterus	10%
Tuben/Mesosalpinx	5%
Ligamentum rotundum	5%
Sigma	15%
Rektum	10%

Tab.: 2 Symptome und deren Häufigkeit

Asymptomatisch	30%
Dysmenorrhö	63%
Dyspareunie	27%
Sterilität	50%
Defäkationbeschwerden	5%

Anale Blutungen	0,5%
Dysurie (Hämaturie)	1–2%
Katamenialer Pneumothorax	0,003–0,1%

Abb.: 1 Peritonealer Endometrioseherd

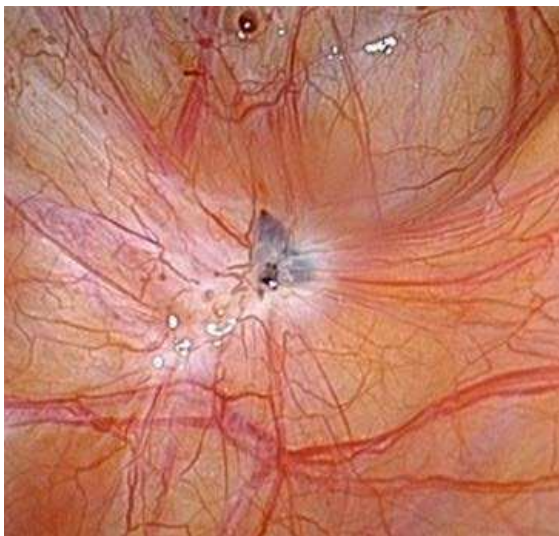


Abb.: 2 Endometrioseherde im Vaginalfornix

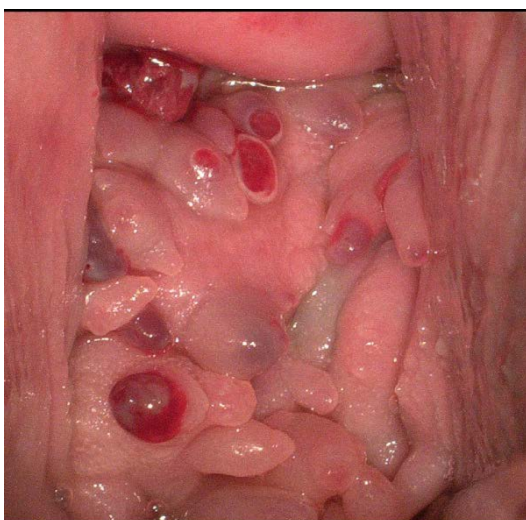


Abb.: 3 Tief infiltrierende Endometriose mit partieller Obliteration des Douglas

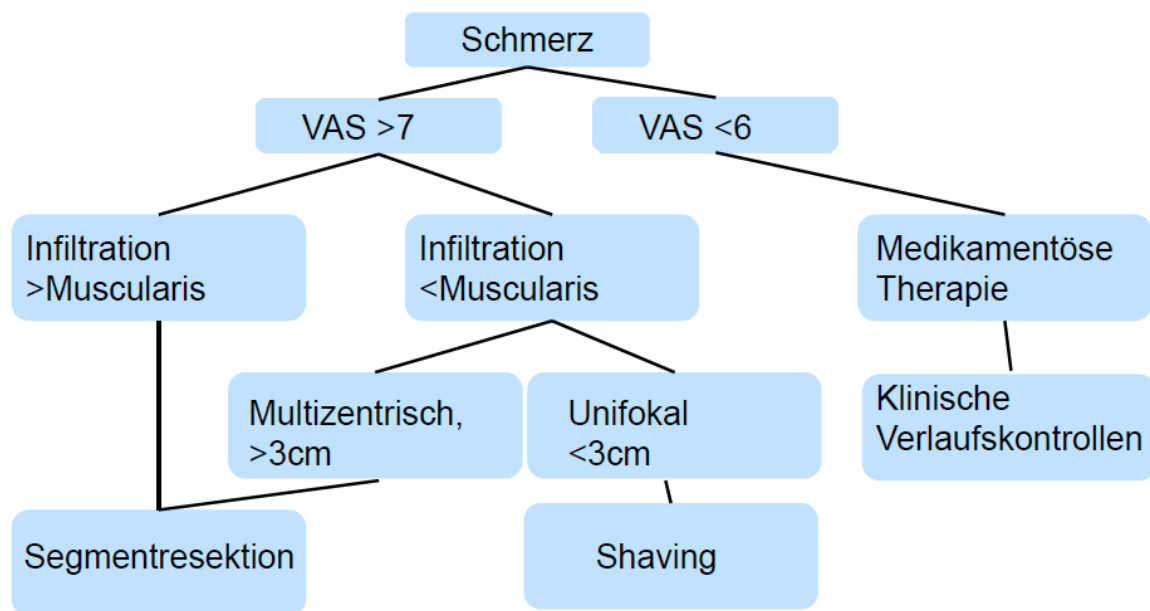
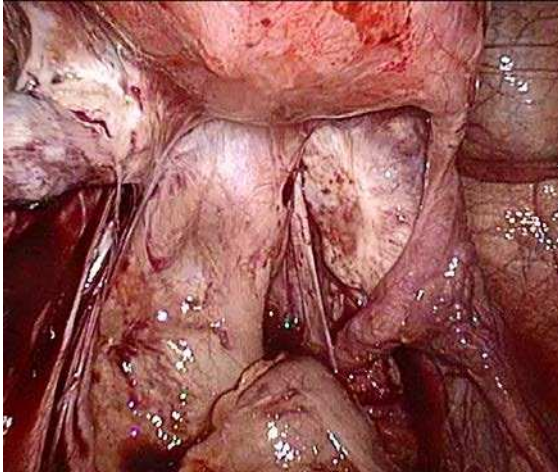


Abb.: 3 Algorithmus bei tief infiltrierender Endometriose mit Darmbefall